

09.09.03

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 2 年   9 月 1 1 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 2 - 2 6 5 3 3 5  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 2 - 2 6 5 3 3 5 ]

出   願   人            日 本 ケ ミ フ ァ 株 式 会 社  
Applicant(s):

REC'D 23 OCT 2003

WIPO

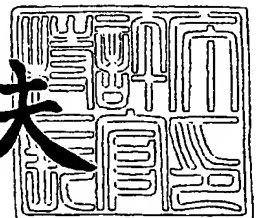
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 0 月   9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 NC0066

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県春日部市大字桶堀 2 9 9 - 1 - 7 0 4

    【氏名】 天童 温

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県三郷市彦成 4 - 1 - 6 - 5 0 5

    【氏名】 高橋 俊弘

【発明者】

    【住所又は居所】 千葉県柏市みどり台 2 - 2 3 - 2

    【氏名】 山川 富雄

【特許出願人】

    【識別番号】 000228590

    【住所又は居所】 東京都千代田区岩本町 2 丁目 2 番 3 号

    【氏名又は名称】 日本ケミファ株式会社

    【代表者】 山口 一城

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 057381

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 アミン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】

(1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチルアミン。

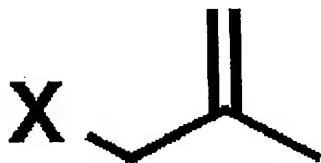
【請求項2】

(1S) - 1 - (2 - メチル - 2 - プロペノキシメチル) - 3 - メチルブチルアミンを還元することを特徴とする (1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチルアミンを得る方法。

【請求項3】

L - ロイシノールと次の一般式

【化1】



(式中、Xは脱離基を表す。)

で表される化合物を塩基の存在下、反応させ、得られた (1S) - 1 - (2 - メチル - 2 - プロペノキシメチル) - 3 - メチルブチルアミンを還元することを特徴とする (1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチルアミンを得る方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

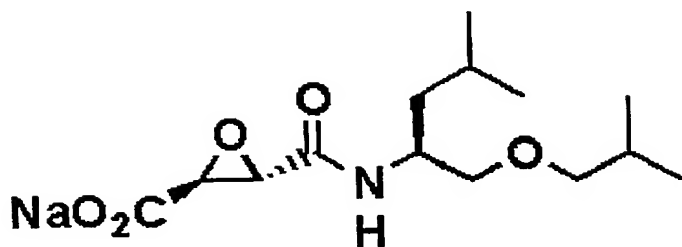
本発明はアミン誘導体及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来技術】

次式、

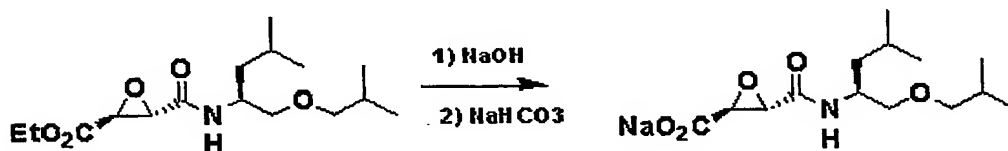
## 【化2】



で表される (2S, 3S) - 3 - [ [ (1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル ] カルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウム (以下、化合物Aと略す。) はカテプシン阻害作用を有し、慢性関節リウマチ、骨粗鬆症の治療薬等として有用である。(特許文献1参照)

特許文献1では、化合物Aは次の反応スキームにより製造している。(特許文献1の実施例48参照)

## 【化3】



上記化合物Aを工業的に製造できる合成方法の提供が求められている。

## 【0003】

## 【特許文献1】

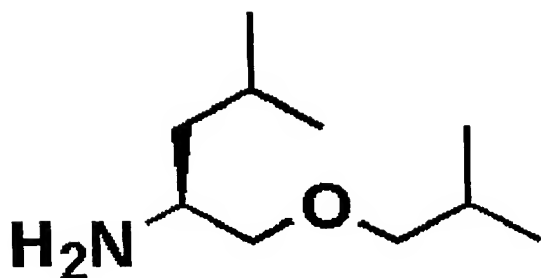
国際公開第99/11640号パンフレット

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は上記化合物Aの合成中間体として使用できるアミン誘導体、即ち次式、

## 【化4】



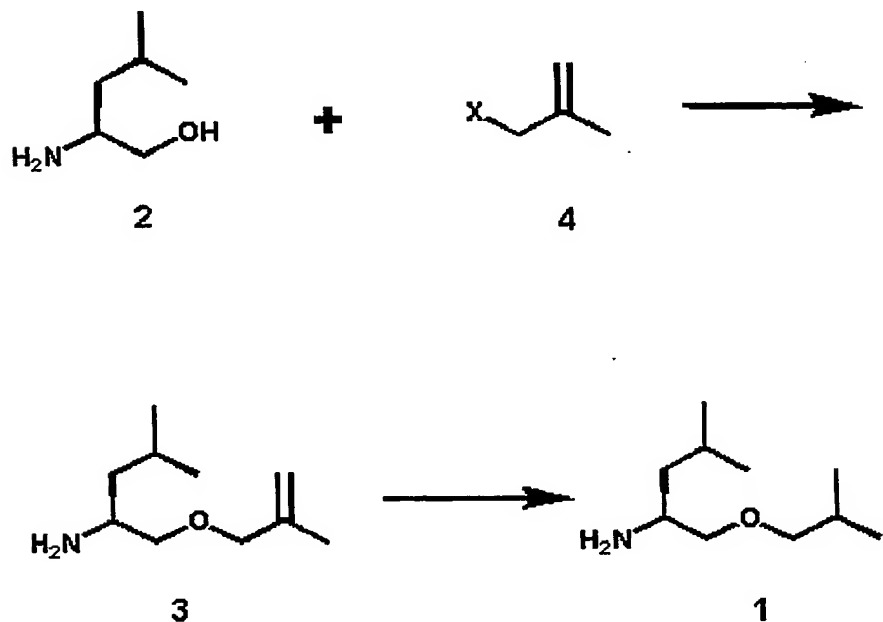
で表される (1S) - 1-イソブトキシメチル-3-メチルブチルアミン及びその製造方法を提供することにある。

## 【0005】

## 【課題を解決するための手段】

(1S) - 1-イソブトキシメチル-3-メチルブチルアミンは以下の反応スキームにより得ることができる。

## 【化5】



## 【0006】

工程1: L-ロイシノール (2) → 化合物 (3)

この反応はL-ロイシノール (2) と化合物 (4) をTHF、DMSO等の反応に関与しない溶媒中、塩基の存在下、-30℃～溶媒の沸点で行うことができる。

上記の化合物(4)でXで表される脱離基としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

用いられる塩基としては、NaH、LiH、KHなどの水素化アルカリ金属、CaH<sub>2</sub>などの水素化アルカリ土類金属、tBuOK等のアルカリ金属アルコキシド、NaOH、KOH等の無機の塩基、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

尚、原料であるL-ロイシノールは、例えばL-ロイシンを還元することにより得ることができる。(例えば、米国特許第3935280号。)

#### 【0007】

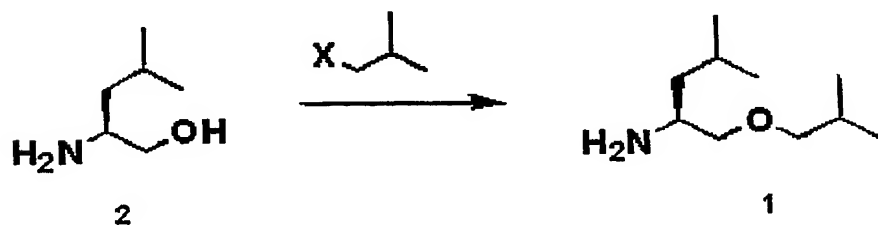
#### 工程2: 化合物(3) → 化合物(1)

この反応はPd/C、ラネーニッケルなどの二重結合の接触還元を用いられる触媒を0.1~20%用い、エタノール、酢酸などの反応に関与しない溶媒中、1~100気圧の水素圧下で行うことができる。

#### 【0008】

また(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチルアミンは、次の反応スキームにより製造することもできる。

#### 【化6】

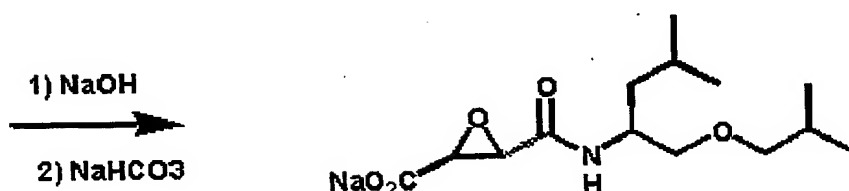
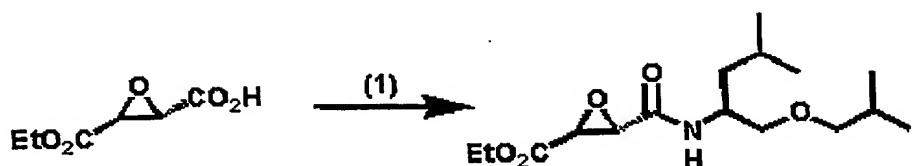


(式中、Xは前記と同じ脱離基を表す。)

#### 【0009】

かくして得られた(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチルアミンから例えば以下の反応スキームで上記化合物Aを製造することができる。(特許文献1の実施例48及び実施例18a参照。)

## 【化7】



## 【0010】

本発明方法を用いることで高収率でアミン誘導体、即ち(1S)-1-イソブトキシメチル-3-メチルブチルアミンを得ることができ、さらにこのアミン誘導体を用いることで上記化合物Aを高収率で得ることができる。

## 【0011】

次に、実施例を挙げ、本発明をさらに詳細に説明する。

## 【実施例】

## 実施例1

(1S)-1-(2-メチル-2-プロペノキシメチル)-3-メチルブチルアミン

L-ロイシノール(20.0g, 0.17mol)と無水THF(200mL)の溶液に60%NaH(7.92g, 0.198mol)を少量ずつ加え、室温で30分、更に50℃で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、この懸濁液に3-クロロ-2-メチルプロペン(15.45g, 0.17mol)と無水THF(50mL)の溶液を滴下し、室温で20時間攪拌した。減圧下THFを留去して得られた残渣に氷水、続いてジエチルエーテルを加え室温で5分間攪拌後、有機層を分取し、水層をジエチルエーテルで抽出し、前記有機層と合わせた。この有機層を1mol/L塩酸水溶液(7mL)で洗浄後、1mol/L塩酸水溶

液 (153 mL) にて抽出し、この塩酸抽出液に炭酸カリウムを加え、pH を約 10 とし、ジエチルエーテルで抽出した。この有機層を水洗後、硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去して表題化合物 (20.22 g, 69.2%) を油状物として得た。

【0012】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.90 (3H, d,  $J=7\text{ Hz}$ )

0.93 (3H, d,  $J=7\text{ Hz}$ )

1.1-1.3 (2H, m)

1.74 (3H, s)

1.7-1.8 (1H, m)

2.62 (2H, broad s)

3.0-3.1 (1H, m)

3.15 (1H, dd,  $J=8\text{ Hz}$  and  $9\text{ Hz}$ )

3.38 (1H, dd,  $J=3\text{ Hz}$  and  $9\text{ Hz}$ )

3.88 (1H, d,  $J=13\text{ Hz}$ )

3.92 (1H, d,  $J=13\text{ Hz}$ )

4.89 (1H, s)

4.96 (1H, s)

【0013】

実施例 2

(1S)-1-イソプトキシメチルメチル-3-メチルブチルアミン

(1S)-1-(2-メチル-2-プロペノキシメチル)-3-メチルブチルアミン (51.9 g, 0.3 mol)、5% Pd/C (10.4 g) とエタノール (520 mL) の懸濁液を水素雰囲気下 (1 気圧) 室温で 18 時間攪拌した。氷冷下、この反応液に 6 mol/L 塩酸水溶液 (52 mL) を加え、セライトにて不溶物を濾別後、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え溶解し、炭酸カリウムを加え、pH を約 10 とし、ジエチルエーテルで抽出後、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧下溶媒を留去して表題化合物 (48.6 g, 92.6%) を



油状物として得た。

【0014】

b p 66-67°C/5mmHg

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

0.90 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

0.90 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

0.91 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

0.93 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

1.1-1.2 (2H, m)

1.50 (2H, broad s)

1.6-1.8 (1H, m)

1.8-1.9 (1H, m)

3.0-3.1 (1H, m)

3.11 (1H, dd,  $J=8$  and  $9\text{Hz}$ )

3.16 (1H, dd,  $J=7$  and  $9\text{Hz}$ )

3.23 (1H, dd,  $J=7$  and  $9\text{Hz}$ )

3.37 (1H, dd,  $J=3$  and  $9\text{Hz}$ )

【書類名】 要約書

【要約】

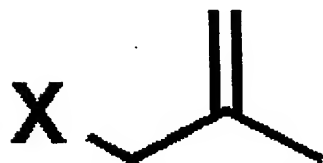
【課題】

(2S, 3S) - 3 - [ [ (1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチル ] カルバモイル ] オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウムの合成中間体として有用な (1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチルアミン及びその製造方法を提供すること。

【解決手段】

L - ロイシノールと次の一般式

【化1】



(式中、Xは脱離基を表す。)

で表される化合物を塩基の存在下、反応させ、得られた (1S) - 1 - (2 - メチル - 2 - プロペノキシメチル) - 3 - メチルブチルアミンを還元することにより (1S) - 1 - イソブトキシメチル - 3 - メチルブチルアミンを得ることができる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-265335
受付番号	50201359787
書類名	特許願
担当官	第八担当上席 0097
作成日	平成14年 9月12日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 9月11日
-------	-------------

特願 2 0 0 2 - 2 6 5 3 3 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 2 2 8 5 9 0 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区岩本町 2 丁目 2 番 3 号

氏 名

日本ケミファ株式会社